

運動時の心機能評価を目的とした
心拍リズムと運動リズム間における同期現象の
理学療法応用に関する研究

2014 年 3 月

聖隷クリストファー大学大学院
リハビリテーション科学研究科博士後期課程

竹内 真太

Application of cardiac-locomotor synchronization to evaluation of heart function during exercise

Department of Physiological Sciences for Physical Therapy,
Physical Therapy Science Side, Division of Rehabilitation Science

11DR03

Shinta Takeuchi

[Purpose]

Evaluation of heart function holds importance in the field of physical therapy. The purpose of the present study was to investigate if synchronization between cardiac and locomotor rhythms (Cardiac-Loomotor Synchronization, CLS) reflects heart function during exercise. A literature review on CLS revealed that three factors, such as heart function, strength of mechanical stimulation of the sinus node, and parasympathetic tone, may influence the strength of CLS. We added exercise tolerance to the above mentioned factors and investigated their influence on the strength of CLS.

[Method]

Study participants included 16 young healthy individuals and 7 patients with coronary artery disease (CAD). After a verbal explanation of the experimental procedures, written and informed consent was obtained from each participant.

To record the strength of CLS and other indices, participants performed cardiopulmonary exercise testing using the cycle ergometer and the treadmill walk test on separate days.

Data obtained by each measurement was analyzed and compared with indices, which shows the strength of CLS, exercise tolerance, heart function, strength of mechanical stimulation of sinus node and parasympathetic tone, respectively.

First, indices affecting the strength of CLS in young healthy individuals and reflecting normal mechanism in a healthy heart were defined. Second, the indices related to strength of CLS in patients with CAD were investigated, to define functioning of the heart in these patients. Third, findings from both groups of participants were compared to give an insight into the characteristics of the strength of CLS in the heart of patients. Finally, to clarify what the strength of CLS reflects, the index that is related to the strength of CLS in all subjects was investigated.

[Results]

Strength of CLS, in both young healthy individuals and patients with CAD, is related to the index of heart function. Strength of CLS was found to be significantly higher in patients with CAD. Furthermore, the strength of CLS was related to the index that demonstrated heart function and exercise tolerance.

[Discussions]

Data recorded from young healthy participants was used to define the normal mechanism of heart function under exercise conditions. It was found that strength of CLS in normal individuals is strongly related to the indices of heart function.

Using this information, it was hypothesized that strength of CLS may be used as an index for evaluation of heart function. To demonstrate the validity of strength of CLS as a physical therapy evaluation index, it was verified if indeed the change in the strength of CLS in patients with CAD would reflect the severity of the functional disorder affecting the heart.

Results of our study showed that the strength of CLS reflected heart function in both normal population as well as patients with CAD. Thus, the strength of CLS can be used as a physical therapy evaluation index reflecting the grade of the functional disorder of the heart.

Myocardial cells are equipped with the mechanism to convert waves of action potentials into a mechanical stimulus that is called the mechano-electrical feedback (MEF). It has been reported that changes in action potential waveforms in cells of the sinus node changes heart rate as well. Furthermore, it is suspected that MEF may also play a role in generating CLS. Furthermore, the effect of MEF on heart rate appears to change with the state of a cardiac muscle.

CLS strength also appeared to change with changes in heart function. Therefore, we concluded that strength of CLS can be used an index of heart function the electrophysiological change of a cardiac muscle.

[Conclusion]

Based on our findings, we concluded that heart function affected the strength of CLS independent of the other indices. Furthermore, the strength of CLS can be used as a physical therapy evaluation index to reflect the level of functional disorder of the heart.

謝辞

博士論文を作成するにあたり、多くの方々の御協力をいただきました。ここに深く感謝の意を表します。

私がリハビリテーション学部にて在学している時から、修士課程を通し、現在の博士後期課程に至るまで多大なるご指導をいただいた聖隷クリストファー大学リハビリテーション学部理学療法学科長、西田裕介教授に心より感謝を申し上げます。

対象者の紹介や選別、研究指導だけでなく、臨床や教育についても多大なるご指導をいただいた浜松医科大学医学部附属病院リハビリテーション科の美津島隆病院教授に心より感謝を申し上げます。

測定の際のリスク管理や倫理委員会への申請についてご支持いただいた浜松医科大学医学部附属病院リハビリテーション科の赤津嘉樹助教授(現、小倉リハビリテーション病院)、永房鉄之診療助教授、安田千里医師、片山直紀医師、高橋七緒医師に感謝申し上げます。

データ測定にご協力いただいた浜松医科大学医学部附属病院リハビリテーション部の長島正明理学療法士、松家直子理学療法士、橋本由里奈理学療法士に感謝申し上げます。

博士論文の校閲にご協力下さり、博士後期課程において様々な困難に面した時に支え合い、共に励まし合うことができた生体機能理学療法解析学研究室の大学院生の皆様方に感謝致します。

本研究の対象者として参加して下さった、患者の方々並びに、本学リハビリテーション学部の学生の皆様に感謝いたします。

最後に、私を本日まで育てていただき、進学をご支持下さった両親と祖父母、常に私の体を気遣って下さり精神的な支えとなってくれた家族に心から感謝の意を表し、私の謝辞とさせていただきます。

聖隷クリストファー大学大学院リハビリテーション科学研究科博士後期課程
理学療法科学系 生体機能理学療法解析学領域

11DR03

竹内 真太

目次

第1章 序章.....	1
はじめに.....	1
略語・用語の定義.....	1
文献レビュー.....	2
目的.....	4
各課題の目的と階層性.....	4
研究の仮説.....	5
独創性と新規性.....	5
第2章 対象と方法.....	6
対象.....	6
測定プロトコル.....	6
データ解析.....	8
統計学的検討.....	11
第3章 結果.....	12
課題1：若年健常者における CLS の発生日数割合と各指標との関連性.....	12
課題2：虚血性心疾患患者における CLS の発生日数割合と各指標との関連性.....	13
課題3：若年健常者と虚血性心疾患患者における CLS の発生日数割合の比較.....	13
課題4：全対象者における CLS の発生日数割合に影響を与える指標.....	15
第4章 考察.....	16
結果の要約.....	16
評価指標の妥当性.....	16
正常メカニズムにおける CLS の発生日数割合と関連する因子（課題1）.....	17
低心機能患者における CLS の発生日数割合と関連する因子（課題2）.....	18
低心機能患者における CLS の発生日数割合の特性（課題3）.....	18
理学療法評価指標としての CLS の発生日数割合（課題4）.....	19
生体に対する CLS 発生の意義.....	19
研究の限界.....	20
今後の発展.....	20
結論.....	20
引用文献.....	21

第1章 序章

はじめに

理学療法を施行するにあたり、心臓の機能（以下、心機能）を評価することは重要である。渡辺は「すべての理学療法対象例において循環器領域の評価と考察は、主病名の評価より先行して行うべきである」ことを強調し、その理由として、運動器疾患であれ脳血管疾患であれ、肺でのガス交換・心臓での血液循環・末梢でのエネルギー産出といった、「エネルギー供給システム」が作動していることが前提で日常生活活動が可能となると述べた（渡辺，2013）。このように心機能は、エネルギー供給システム的一端を担う重要な機能であり、日常的に運動療法を行う理学療法士にとって、理解しておくべき評価項目の一つである。しかしながら、運動中の心機能の評価には専用の機材や職種の協力が必要であるため、臨床現場で評価を行うことは極めて困難である。

そこで本研究では、歩行や走行などの周期的な運動中に観測される、心臓の拍動の周期性（以下、心拍リズム）と運動の周期性（以下、運動リズム）の同期現象（以下、心拍リズムと運動リズム間の同期現象：Cardiac-locomotor synchronization：CLS）に着目した。CLS とは、運動中に心拍リズムと運動リズムが近づいた際、運動リズムに心拍リズムが引き込まれ、同期を示す現象のことを指す（K Niizeki, Kawahara, & Miyamoto, 1993; Schäfer, Rosenblum, Kurths, & Abel, 1998）。また、CLS の発生日割合は運動の強度や種類、対象者の特性によって異なることが報告されている（Kirby, Nugent, Marlow, MacLeod, & Marble, 1989; Nomura, Takei, & Yanagida, 2003a; Novak, Hu, Vyas, & Lipsitz, 2007）。更に、CLS の発生機序として心臓の内因性メカニズムが関連していることが示唆されており（Blain, Meste, Blain, & Bermon, 2009）、対象者の心機能と関連することが推測される。

本研究では、CLS の発生日割合が対象者によって異なるという点と、CLS の発生機序が心機能と関連する可能性があるという点に着目し、CLS の発生日割合が対象者の運動時心機能を反映する理学療法評価指標として妥当かどうかを検証した。

略語・用語の定義

本論文では、リハビリテーション分野以外の用語を使用している。そのため、以下に本論文で用いた略語・用語について定義する。

【略語】

CLS：Cardiac-Loomotor Synchronization：心拍リズムと運動リズム間の同期現象

MEF：Mechanoelectrical feedback：機械刺激に対して活動電位を変化させる機構

SAC：stretch-activated ion channel：伸展活性化イオンチャネル

\dot{V}_{O_2} ；AT 時の酸素摂取量

\dot{V}_{O_2}/W ：AT 時の酸素摂取量の体重比

$_{AT}HR$: AT 時の心拍数

$\dot{V}O_{2peak}$: 最高酸素摂取量

$\dot{V}O_{2peak}/W$: 最高酸素摂取量の体重比

$_{peak}HR$: 最高酸素摂取量時の心拍数

$\Delta\dot{V}O_2/\Delta LOAD$: 負荷量に対する酸素摂取量の増加率

SV_{est} : Estimated stroke volume : 運動時の推定一回拍出量

BSA : Body surface area : 体表面積

$_{AT}CI_{est}$: Estimated cardiac index : 嫌気性代謝閾値時の推定心係数

$_{mean}HR$: Mean heart rate : 安静時平均心拍数

$_{mean}RRI$: Mean R-R interval : 平均 R-R 間隔

$rMSSD$: 隣接した R-R 間隔の差の二乗平均の二乗根

nHF : Normalized units high frequency power : ノーマル化した高域周波数帯パワー

$_{deoxy}Hb$: deoxygenated hemoglobin : 脱酸素化ヘモグロビン

$CVEI$: Calf venous ejection index : 下腿筋組織から排除された静脈血液量の程度

$_{CLS}R^2$: Determination coefficient of Cardiac-Locomotor Synchronization : CLS の発生度合いを示す指標

【用語】

リズム現象 : ある周期毎に繰り返しイベントが生じる現象

心拍リズム : 連続した心電図の R 波間隔で特徴付けられるリズム現象

運動リズム : 歩行における踵接地の間隔で特徴付けられるリズム現象

CLS の発生度合い : 本論文において CLS が発生しやすいとは $_{CLS}R^2$ が高い値を示すことを指し、CLS が発生しづらいとは $_{CLS}R^2$ が低い値を示すことを指す

文献レビュー

【CLS の発生機序】

これまで報告されてきた CLS の発生機序に関する要因は主に 4 つに大別される(竹内 真太 & 西田 裕介, 2009)。Central Pattern Generator と心血管中枢の直接的相互作用によって発生するという「中枢神経要因」(Kawahara, Yoshioka, Yamauchi, & Niizeki, 1993; Kirby, Gupta, Carr, & MacLeod, 1991)、グループⅢ線維を通る活動筋から心血管中枢への相依存した求心性信号が、心臓副交感神経を調節し CLS を発生させるという「活動筋由来の末梢要因」(K Niizeki & Miyamoto, 1998; 池上, 1994)、運動に伴うリズムカルな静脈還流量や血圧の変動が、心臓に対して律動的な機械的負荷を与え、心臓反射や心臓固有の内因性メカニズムを介して間接的に心拍リズムを引き込んだ結果、CLS が発生するという「活動筋以外の末梢要因」(Palatini et al., 1989; Simmons, Carrier, Farmer, & Gregersen, 1997)、呼吸リズムを介して間接的に CLS が起こっているよう観測されている

という「呼吸リズムによる要因」(K Niizeki et al., 1993)の4つである。

現在までの報告で、「中枢神経要因」、「活動筋由来の末梢要因」に関連する仮説は、Central Pattern Generator が関与していないという報告(Nomura, Takei, & Yanagida, 2003b)や、筋活動を伴わないシミュレーション研究においても CLS が発生したという報告(Kyuichi Niizeki, 2005)から排除された。また野村らは「呼吸リズムによる要因」に関して、心拍リズムと運動リズムの間で直接的な同期現象が存在することを示唆しており、CLS が呼吸リズムを介した見かけだけの同期ではないことが報告されている(野村, 武井, & 柳田, 2002)。しかし、彼らは同時に運動リズムと呼吸リズム間の同期が CLS の発生の度合いを強化することも示している。更に自律神経の発火頻度よりも高頻度の運動で CLS が発生するという結果から「活動筋以外の末梢要因」の中の自律神経反射を介した発生機序が否定されている(Blain et al., 2009)。以上の報告から、CLS の発生機序について現在最も有力な仮説は「活動筋以外の末梢要因」であり、その中でも心臓固有の内因性メカニズムが関連して CLS が発生しているという案が支持されている。

【心臓固有の内因性メカニズム】

心臓への伸張刺激が心拍数を変化させることを最初に報告したのは Bainbridge であり、彼は麻酔した犬の静脈還流量を増加させた際、右心房の膨張と心拍数の増加を認めたことを報告した(Bainbridge, 1915)。この心臓への伸張刺激による心拍数増加現象は、当初は迷走神経反射によるものと考えられていたが、脱神経状態の心臓やアドレナリン作用とコリン作用を抑制した状態の心臓(Brooks et al., 1966)、単離した心臓(BLINKS, 1956)、右心房の組織、洞房結節(Deck, 1964)、単離したプルキンエ線維、洞房結節細胞(Cooper, Lei, Cheng, & Kohl, 2000)においても、伸張刺激により心拍数が増加することが認められたことから、自律神経支配や体液性因子の影響を排除した状態でも独立して作用する心臓固有の内因性メカニズムが存在することが報告された(Wilson & Bolter, 2002)。この内因性メカニズムは、Mechanoelectrical feedback (以下、MEF) と呼ばれており、機械刺激に対して洞結節細胞の stretch-activated ion channel (以下、SAC) が活性化することで活動電位が変化し、その結果心拍数が増加すると考えられている(Quinn & Kohl, 2012)。この MEF による心拍リズムの変調作用は、心不全や心肥大といった心臓の構造的変化や電気生理学的変化(Bers, 2008)、洞結節への機械的刺激の強さ(Arai, Kodama, & Toyama, 1996)、副交感神経の緊張度(El-Omar, Kardos, & Casadei, 2001; Guzzetti et al., 1995)によって変化することが報告されている。

【まとめ】

CLS は運動に伴う静脈還流の周期的な変動が心臓へ機械的刺激を与え、MEF によって心拍リズムが変調することで発生すると考えられる(Blain et al., 2009)。更に MEF の作用は

①対象者の運動時心機能、②洞結節への機械的刺激の強さ、③副交感神経の緊張度によって変化することが明らかとなった。以上のことから、MEF を機序とする CLS の発生度合いは、①対象者の運動時心機能、②洞結節への機械的刺激の強さ、③副交感神経の緊張度という 3 つの因子によって変化すると考えられた。しかし、これら 3 つの因子がそれぞれの程度 CLS の発生度合いに影響を与えているのかは不明である。

目的

本研究では、CLS の発生度合いが運動時心機能を反映する理学療法評価指標として妥当かどうか検証することを目的とし、CLS の発生度合いに影響を与える可能性がある 3 つの因子（①対象者の運動時心機能、②洞結節への機械的刺激の強さ、③副交感神経の緊張度）と対象者の運動耐容能が CLS の発生度合いに及ぼす影響について検討した。

各課題の目的と階層性

本研究では、上記の目的を達成するために 4 つの課題を設定した（図 1）。

課題 1 では、正常メカニズムにおいて CLS の発生度合いが対象者の運動時心機能を反映するかを明らかにすることを目的とし、若年健常者における CLS の発生度合いと関連する因子を検討した。この場合、対象者間における運動時心機能の違いは、個々の運動習慣や運動歴等に起因する。この対象者間における運動時心機能の違いによって、CLS の発生度合いが変化するかを確認した。

課題 2 では、心機能障害の重症度を CLS の発生度合いが反映するかを明らかにすることを目的とし、虚血性心疾患患者における CLS の発生度合いと運動時心機能の関連性を検討した。この場合、対象者間における運動時心機能の違いは、心筋の虚血部位や虚血範囲による病的な機能障害の重症度に起因する。この機能障害の重症度によって CLS の発生度合いが変化するかを確認した。

課題 3 では、心機能が正常から逸脱し、障害されている対象者において CLS の発生度合いがどのように変化するかを明らかにすることを目的とし、正常群における CLS の発生度合いと虚血性心疾患患者における CLS の発生度合いを比較した。課題 1 と課題 2 では、対象者間における運動時心機能と CLS の発生度合いの関連性の有無から相対的に CLS の発生度合いが運動時心機能を反映するかを検討しているのに対し、課題 3 では心機能の正常からの逸脱（障害）という要因が CLS の発生度合いをどのように変化させるのかといった視点から CLS の発生度合いの特性を確認した。

最後に課題 4 では、CLS の発生度合いが、正常範囲内でのばらつきや病的な機能低下を含めた現在の対象者の運動時心機能を反映する指標となるのかを明らかにすることを目的とし、若年健常者と虚血性心疾患患者を含めた全対象者において CLS の発生度合いに関連する因子を検討した。

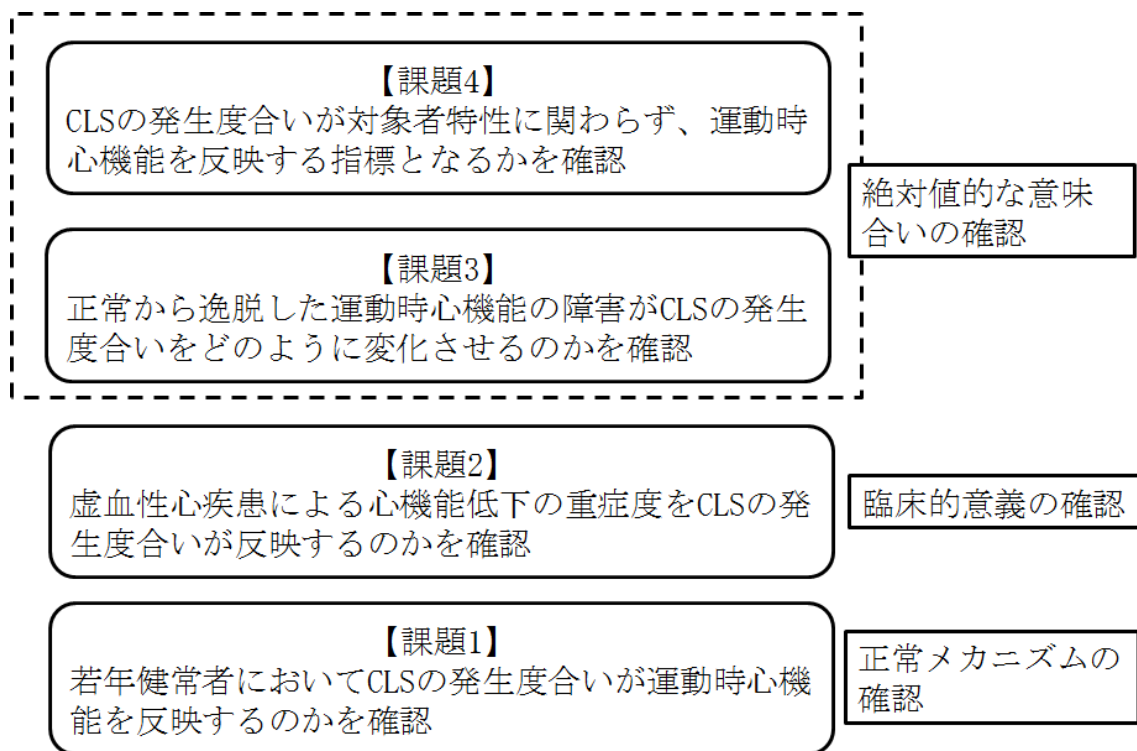


図1 各課題の階層性

研究の仮説

本研究の仮説は「CLS の発生度合いは対象者の運動時心機能と関連しており、運動時心機能が高い対象者ではCLS の発生度合いが低値となり、運動時心機能が低い対象者ではCLS の発生度合いが高値となる」である。以下に各課題における結果の仮説を記載する。

課題 1：CLS の発生度合いは 3 つの因子のうち運動時心機能と強い関連を示す

課題 2：CLS の発生度合いは心機能障害が重症なほど高い値を示す

課題 3：CLS の発生度合いは心機能が低下している群において高い値を示す

課題 4：CLS の発生度合いは対象者の現在の運動時心機能と強い関連を示す

独創性と新規性

【研究の独創性】

本研究の独創性は、運動中の生体に対して効率的と考えられてきた CLS という現象を、生体の代償機能として捉え、理学療法評価指標に応用出来ると考えた点である。

【研究の新規性】

本研究の新規性は、心機能の低下を認める虚血性心疾患患者における CLS の発生特性を調査し、心機能と CLS の発生度合いの関連性を検討する点である。

第2章 対象と方法

対象

対象は呼吸循環器疾患の既往が無い若年健常者 16 名と、2013 年 4 月から 9 月に浜松医科大学医学部附属病院リハビリテーション科を受診した虚血性心疾患患者のうち、本研究の包含基準を満たしており、かつ研究に同意を得られた 7 名とした。包含基準は、虚血性心疾患の診断がついていること、発症および手術日から少なくとも 1 ヶ月以上経過していること、外来での理学療法を開始して 2 週間以上経過していること、測定 1 週間前からの症状の増悪や服薬の変更がないこと、 β 遮断剤以外の不整脈用剤を服薬していないこと、30 分以上の独歩が安定して可能であることとした。対象者の特性を表 1 に示した。対象者には事前に研究の主旨と方法を口頭と書面にて説明し、同意書への署名によって同意を得た。対象者にはプロトコル実施日のカフェインの摂取、およびプロトコル実施 1 日前からのアルコールの摂取と激しい運動、実施 2 時間前からの飲食を制限した。

なお本研究のプロトコルは聖隷クリストファー大学倫理委員会（認証番号 11070）と、浜松医科大学の医の倫理委員会（受付番号 25-43 号）の承認を得て実施した。

測定プロトコル

【心肺運動負荷試験】

対象者の運動耐容能および心機能を評価するため、測定日の 1 週間前以内に心肺運動負荷試験を実施した。対象者は呼気ガス分析装置（エアロモニタ AE-310s、ミナト医科学株式会社、日本）、血圧付ワイヤレス 12 誘導負荷心電計（BalatonEC-12RS、Labtech Ltd.、ハンガリー）、心電図用電極（ディスプレイ電極 L ビトロード、日本光電工業株式会社、日本）、Bluetooth 搭載リスト式パルスオキシメーター（3150WristOx2、Nonin Medical Inc.、アメリカ）を装着し、自転車エルゴメータ（エアロバイク 75XLⅢ、株式会社コナミスポーツ & ライフ、日本）上で安静 5 分、ウォーミングアップ 4 分、ランプ負荷による運動、リカバリー 5 分のプロトコルで心肺運動負荷試験を受けた。呼気ガス分析装置のデータはブレス・バイ・ブレス法にて測定された。

若年健常者は 20W ランプ負荷とし、中止基準を年齢から算出した予測最大心拍数の 90% に達した時点、対象者が中止を要望した時点、ペダルの回転数が 50 回転から 5 回転下回った時点、息切れの強さが Borg スケールで 17 となった時点とした。虚血性心疾患患者は 10W ランプ負荷とし、中止基準を、年齢から算出した予測最大心拍数の 80% に達した時点、収縮期血圧が 180mmHg を超えた時点、ペダルの回転数が 50 回転から 5 回転下回った時点、息切れの強さが Borg スケールで 17 となった時点、対象者が中止を要望した時点とし、更に心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン（日本臨床スポーツ医学会 et al., 2012）にて定められた一般的な運動負荷中止基準（狭心痛、呼吸困難、失神、めま

表1 対象者特性

	若年健常者	虚血性心疾患患者
人数 (名)	16	7
性別 (男/女)	9/7	7/0
年齢 (歳)	23±3 (20-28)	58±17 (33-72)
身長 (cm)	162.0±6.8 (150-172)	166.4±6.9 (154-174)
体重 (kg)	56.8±7.7 (46.0-74.3)	64.7±17.8 (51.8-102.2)
Body mass index (kg/m ²)	21.6±2.7 (18.0-29.0)	23.3±5.8 (17.9-35.4)
発症から測定までの日数 (日)		87±75 (36-251)
診断名 (名)		
心筋梗塞		5
狭心症		1
冠動脈バイパス術後		1
服薬 (名)		
抗血小板剤		7
β遮断剤		7
血圧降下剤		4
高脂血症用剤		6
冠血管拡張剤		2
血液凝固阻止剤		1
糖尿病用剤		1
合併症 (名)		
高血圧		4
高脂血症		2
糖尿病		1
腎疾患		2
平均値±標準偏差 (最小値-最大値)		

い、ふらつき、下肢疼痛、チアノーゼ、顔面蒼白、冷汗、運動失調、収縮期血圧の上昇不良ないし進行性低下、異常な血圧上昇、明らかな虚血性 ST-T 変化、調律異常、Ⅱ～Ⅲ度の房室ブロック) に従った。虚血性心疾患患者の心肺運動負荷試験は、浜松医科大学医学部附属病院リハビリテーション科の医師同席のもと実施し、中止基準は医師によって判断された。

【CLS の発生度合いを評価するための歩行プロトコル】

対象者は測定の前に、普段歩く速度での 10m 歩行試験を行い、通常時の自由歩行速度を

算出された。その後、測定機器を装着した。

心拍リズムの測定のために心拍センサ（心拍センサ FA-DL-330、株式会社フォーアシスト、日本）を胸部に装着した。また、運動リズムの測定のためにフットセンサ（フットセンサ FA-DL-250、株式会社フォーアシスト、日本）を両踵に装着した。心拍センサとフットセンサからの信号は、8ch アナログインターフェイス（FA-DL-720、株式会社フォーアシスト、日本）とアナログ/デジタル変換器（ML880 PowerLab16/30、ADINSTRUMENTS ジャパン、日本）を通して、パーソナルコンピュータ上のデータ解析ソフトウェア（Chart 5 for Windows、ADInstruments Japan、日本）にサンプリング周波数 1000Hz で取り込まれた。

運動中の心拍数の確認と心拍リズムのデータ補完のためにワイヤレス 12 誘導負荷心電計の肢誘導用コードに心電図用電極を付け、胸部に装着した。

運動中の筋組織酸素飽和度を算出するため、3 波長 2 受光 2 演算レーザー組織血液酸素モニター（BOM-L1TRW、オメガウェーブ株式会社、日本）を装着した。レーザー組織血液酸素モニターは、受光部が左腓腹筋外側頭筋腹中央となるように、また、受光部と発光部の距離が一定となるようにプローブを固定し、測定深度が 2~4cm となるように調整した（森，国安，藤田，& 渡邊，2008）。測定データはパーソナルコンピュータ上の専用解析ソフトウェア（OMEGALAB LAB-8ch、オメガウェーブ、日本）に取り込まれた。

各データは、プロトコル全体を通して測定された。データの記録は全てオフラインにて実施した。

対象者は測定機器の装着後、歩行プロトコルを実施した。プロトコルは Novak らの方法に準じた（Novak et al., 2007）。対象者はトレッドミル（Aeromill、日本光電株式会社、日本）上に置いた椅子で安静座位を 5 分間とった。5 分後に椅子から立ち上がり、更に安静立位を 3 分間とった後、トレッドミル上での歩行を行った。トレッドミル速度は時速 0.8 マイルから開始し、対象者の自由歩行速度、または嫌気性代謝閾値（Anaerobic metabolic threshold : AT）時の心拍数に達するまで 30 秒毎に時速 0.2 マイルずつ増加させた。その後、定常歩行速度で 5 分間歩行を行った。

データ解析

呼気ガス分析装置のデータから、AT 時の酸素摂取量 ($\dot{V}_{O_2, AT}$)、AT 時の酸素摂取量の体重比 ($\dot{V}_{O_2, AT}/W$)、AT 時の心拍数 ($_{AT}HR$)、最高酸素摂取量 ($_{peak}\dot{V}_{O_2}$)、最高酸素摂取量の体重比 ($_{peak}\dot{V}_{O_2}/W$)、最高酸素摂取量時の心拍数 ($_{peak}HR$)、 $\dot{V}_{O_2}/LOAD$ を算出した。AT の決定は V-Slope 法の自動計算にて行った。算出された値が明らかに Trend での AT と異なる場合には Trend を採用した。Trend での AT 決定は、運動強度に対するガス交換比の上昇点、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ が増加せずに $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ が増加する点、呼気終末二酸化炭素濃度が減少せずに呼気終末酸素濃度が増加する点、分時換気量の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点のいずれかを用いた。更に心肺運動負荷試験のデータと対象者の身長と体重から、以下の式を用いて運動時の推定一回拍出量

(Estimated stroke volume : SV_{est})、体表面積 (Body surface area : BSA)、AT 時の推定心係数 (Estimated cardiac index : $_{AT}CI_{est}$) を算出した。

$$SV_{est} = 5 \times (\dot{V}O_{2peak} - \dot{V}O_{2AT}) / (HR_{peak} - HR_{AT}) \quad (ml)$$

(Whipp, Higgenbotham, & Cobb, 1996)

$$BSA = Weight^{0.444} \times Height^{0.663} \times 0.008883 \quad (m^2)$$

(Fujimoto, Watanabe, Sakamoto, Yukawa, & Morimoto, 1968)

$$_{AT}CI_{est} = 1000 \times _{AT}HR \times SV_{est} / BSA \quad (l/min/m^2)$$

安静時の副交感神経の緊張度を解析するため、心拍変動解析用ソフトウェア (HRV Module for Windows、ADInstruments Japan、日本) を用いて、心拍センサから抽出した R-R 間隔データの心拍変動解析を行った。解析には安静座位 5 分間のデータが使用され、高速フーリエ変換が用いられた。スペクトラムサイズは 256 個とし、スペクトラムの定義は 0～0.04Hz までを極低域周波数帯、0.04～0.15Hz までを低域周波数帯、0.15～0.40Hz を高域周波数帯とした。心拍変動の解析結果から、安静時平均心拍数 ($_{mean}HR$)、平均 R-R 間隔 ($_{mean}RRI$)、隣接した R-R 間隔の差の二乗平均の二乗根 (rMSSD)、高域周波数帯パワー (High frequency power : HF power) を算出した。更に、ノーマル化した HF パワー (Normalized units high frequency power : nHF) を以下の式で算出した。

$$nHF = 100 \times (HF \text{ power})^{1/2} / (_{mean}RRI) \quad (\%)$$

(Hayano et al., 1990; Kyuichi Niizeki & Saitoh, 2012)

歩行時の静脈還流量を推測するため、レーザー組織血液酸素モニターのデータをサンプリング周波数 1Hz でテキストデータに抽出した。テキストデータは表計算ソフトウェア (Microsoft Office Excel 2010、日本マイクロソフト株式会社、日本) にて解析された。脱酸素化ヘモグロビン ($_{deoxy}Hb$) のデータから安静立位終了前 30 秒間の平均値と、歩行開始時から 1 分以内のデータの最低値を算出した。以下の式を用いて安静立位の平均値から歩行開始時の最低値までの $_{deoxy}Hb$ の減少率を算出し、歩行開始によって下腿筋組織から排除された静脈血液量の程度を反映する指標 (Calf venous ejection index : CVEI) とした (図 2)。

$$CVEI = 100 \times (安静立位 \text{ } _{deoxy}Hb - 最低 \text{ } _{deoxy}Hb) / 安静立位 \text{ } _{deoxy}Hb \quad (\%)$$

(Hosoi et al., 1999)

CLS の発生度合いを解析するため、データ解析ソフトウェアを用いて、心拍センサとフットセンサのデータから時系列の R-R 間隔とステップ間隔を抽出した。心拍センサのデー

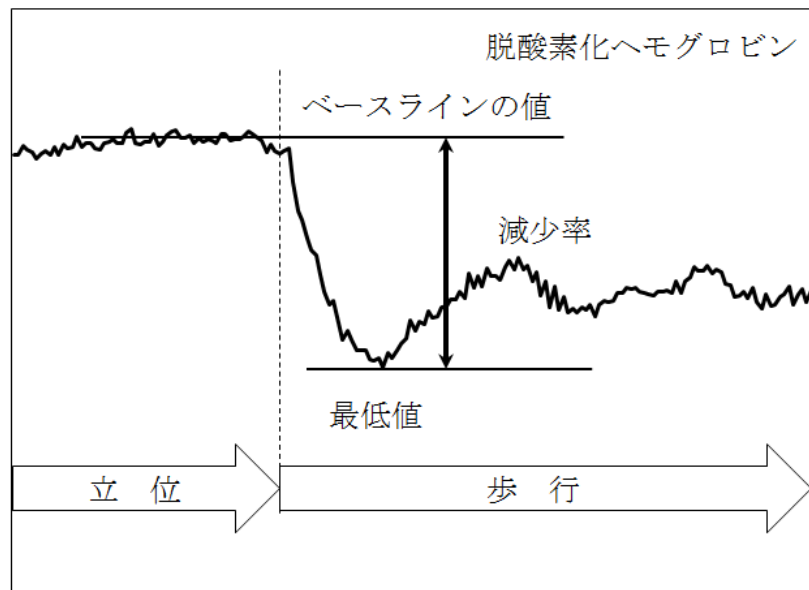


図2 歩行開始に伴う静脈還流量の推定方法

ベースラインの値：安静立位終了前30秒間の脱酸素化ヘモグロビンの平均値
最低値：歩行開始時から1分以内のデータにおける脱酸素化ヘモグロビンの最低値

ベースラインから最低値までの減少率を算出し歩行開始に伴う静脈還流量を推定した。

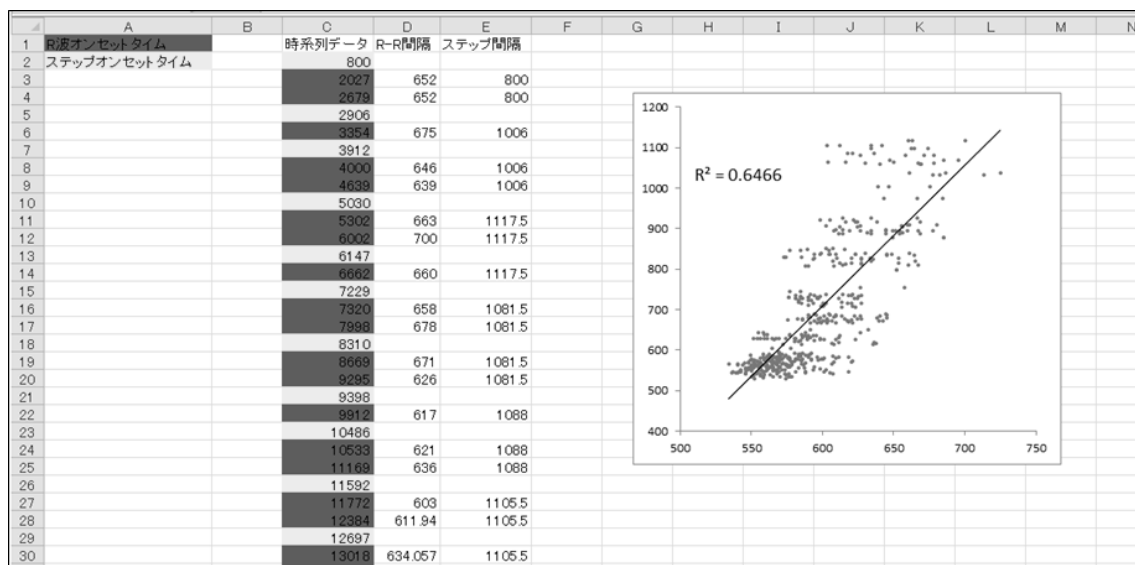


図3 歩行中の心拍リズムと運動リズムの同期指標の算出方法

R波オンセットタイムとステップオンセットタイムをそれぞれ異なる色のセルに塗り分け、同列に昇順に並べる。その後、全てのR-R間隔セルの隣に直前のステップ間隔セルを置き、2つの列の散布図を作成する。散布図に線形近似曲線と決定係数 (R^2) を加える。

タがノイズにより抽出できない場合には、同時に記録したワイヤレス 12 誘導負荷心電計の記録から、R-R 間隔のテキストデータを抽出した。解析対象は歩行開始時から定常歩行速度開始時までのデータとした。データは表計算ソフトウェアにて解析された。図 3 に心拍リズムと運動リズムの同期指標の算出方法を示した。R-R 間隔とステップ間隔からそれぞれ R 波オンセットタイムとステップオンセットタイムを算出し、時系列上に並べた（図 3 左）。その後、時系列で対応する R-R 間隔とステップ間隔を隣接させ、散布図を作成した（図 3 右）。散布図のデータに対する決定係数（ R^2 ）を算出し、CLS の発生度合いを示す指標（Determination coefficient of Cardiac-Locomotor Synchronization： $_{CLS}R^2$ ）とした（Novak et al., 2007）。

データの解析は全てオフラインにて実施した。

統計学的検討

統計学的検討には、統計ソフト SPSS（SPSS version 17.0J for Windows、日本 IBM 株式会社、日本）を用いた。各指標のデータは Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性について検討され、その結果から適した手法の検定が選択された。課題 1 として、若年健常者における $_{CLS}R^2$ と関連性のある指標を調べるため、 $_{CLS}R^2$ と各指標（ $\dot{V}O_{2peak}/W$ 、 $\dot{V}O_{2AT}/W$ 、 $\dot{V}O_{2\Delta}/\Delta LOAD$ 、 SV_{est} 、 $ATCI_{est}$ 、 $rMSSD$ 、 nHF 、 $CVEI$ ）との間で相関係数検定を行った。パラメトリックの指標についてはピアソンの積率相関係数検定を用いた。ノンパラメトリックの指標についてはスピアマンの順位相関係数検定を用いた。更に、CLS の発生度合いに関連する因子を明らかにするため、 $_{CLS}R^2$ を従属変数とし、その他の指標のうち正規性が確認されたものを独立変数としたステップワイズ法による重回帰分析を実施した。変数選択の際の F 値は投入 0.05、除去 0.10 とし、各指標の標準化係数 β を算出した。

課題 2 として、虚血性心疾患患者における $_{CLS}R^2$ と関連性のある指標を調べるため、 $_{CLS}R^2$ と各指標との間で相関係数検定を行った。虚血性心疾患患者では、サンプルサイズの関係から、重回帰分析は実施しなかった。

課題 3 として、若年健常者と虚血性心疾患患者における対象者特性と CLS の発生度合いを比較するため、Mann-Whitney の U 検定を実施した。心肺運動負荷試験のプロトコルと中止基準が 2 群で異なるため、 $\dot{V}O_{2peak}/W$ と $\dot{V}O_{2\Delta}/\Delta LOAD$ の指標は比較対象としなかった。

課題 4 として、若年健常者と虚血性心疾患患者の両群を含めた対象者内で、 $_{CLS}R^2$ を従属変数とし、 $\dot{V}O_{2peak}/W$ と $\dot{V}O_{2\Delta}/\Delta LOAD$ を除いた他の指標を独立変数としてステップワイズ法による重回帰分析を実施した。独立変数の選択は、課題 1～3 の結果から $_{CLS}R^2$ に影響を与えていると考えられる因子とした。変数選択の際の F 値は投入 0.05、除去 0.10 とし、各指標の標準化係数 β を算出した。

全ての統計学的検討における有意水準は両側危険率 5%未満とした。

第3章 結果

課題1：若年健常者における CLS の発生度合いと各指標との関連性

表2に若年健常者における CLS の発生度合い ($_{CLS}R^2$) と各指標との相関係数を示した。nHF は正規性を認めなかったため、関連性の検定にはスピアマンの順位相関係数検定を用いた。またステップワイズ法による重回帰分析の独立変数から nHF を除外した。

若年健常者における $_{CLS}R^2$ は、 $_{peak}\dot{V}O_2/W$ 、 $_{AT}\dot{V}O_2/W$ 、 $\Delta\dot{V}O_2/\Delta LOAD$ 、 SV_{est} 、 $_{AT}CI_{est}$ と有意な負の相関関係を認めた ($p<0.05$)。rMSSD、nHF、CVEI とは関連性を認めなかった。

$_{CLS}R^2$ を従属変数としたステップワイズ法による重回帰分析の結果、抽出されたのは SV_{est} のみであった ($\beta=-0.739$ 、 $p<0.05$)。モデル適合度は $n=16$ 、 $R=0.739$ 、 $R^2=0.546$ 、調整済み $R^2=0.514$ であり、良好であった。

表2 若年健常者における心拍リズムと運動リズム間における同期現象の発生との関連

指標	$_{CLS}R^2$ に対する相関係数	(95%信頼区間)	有意性
$_{peak}\dot{V}O_2/W$ (ml/kg/min)	-0.50	(-0.80, -0.01)	*
$_{AT}\dot{V}O_2/W$ (ml/kg/min)	-0.58	(-0.84, -0.12)	*
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta LOAD$	-0.56	(-0.83, -0.09)	*
SV_{est} (ml/beats)	-0.74	(-0.90, -0.38)	*
$_{AT}CI_{est}$ (l/min/m ²)	-0.59	(-0.84, -0.14)	*
rMSSD	0.30	(-0.23, 0.69)	
nHF (%)	0.13		
CVEI (%)	-0.29	(-0.69, 0.24)	

*: $p<0.05$ ($_{CLS}R^2$ に対する相関、ピアソンの積率相関係数検定)

nHFは正規性を認めなかったためスピアマンの順位相関係数検定にて検討した

$_{CLS}R^2$ (Determination coefficient of Cardiac-Locomotor Synchronization) : 心拍リズムと運動リズム間における同期指標

$_{peak}\dot{V}O_2/W$: 最高酸素摂取量の体重比

$_{AT}\dot{V}O_2/W$: 嫌気性代謝閾値時の酸素摂取量の体重比

$\Delta\dot{V}O_2/\Delta LOAD$: 負荷に対する酸素摂取量の増加比率

SV_{est} (Estimated stroke volume) : 運動中の推定一回拍出量

$_{AT}CI_{est}$ (Estimated cardiac index) : 嫌気性代謝閾値時の推定心係数

rMSSD : 隣接したR-R間隔の差の二乗平均の二乗根

nHF (Normalized high frequency power) : 正規化された高域周波数帯のパワー

CVEI (Calf venous ejection index) : 運動によって生じる静脈還流量の程度

課題 2：虚血性心疾患患者における CLS の発生度合いと各指標との関連性

表 3 に虚血性心疾患患者における CLS の発生度合い ($_{CLS}R^2$) と各指標との相関係数を示した。虚血性心疾患患者における $_{CLS}R^2$ は、 $\dot{V}O_2/\angle LOAD$ 、 SV_{est} 、 $_{AT}CI_{est}$ と有意な負の相関関係を認めた ($p<0.05$)。 $\dot{V}O_{2,W}$ も強い負の相関関係を認めたが、有意性は認められなかった。 rMSSD、nHF、CVEI とは関連性を認めなかった。

表3 虚血性心疾患患者における心拍リズムと運動リズム間における同期現象の発生との関連

指標	$_{CLS}R^2$ に対する相関係数	(95%信頼区間)	有意性
$\dot{V}O_{2,W}$ (ml/kg/min)	-0.72	(-0.95, 0.08)	
$_{AT}\dot{V}O_2/W$ (ml/kg/min)	0.09	(-0.71, 0.79)	
$\angle \dot{V}O_2/\angle LOAD$	-0.87	(-0.98, -0.33)	*
SV_{est} (ml/beats)	-0.89	(-0.98, -0.42)	*
$_{AT}CI_{est}$ (l/min/m ²)	-0.85	(-0.98, -0.28)	*
rMSSD	-0.27	(-0.85, 0.61)	
nHF (%)	-0.55	(-0.94, 0.47)	
CVEI (%)	-0.58	(-0.93, 0.31)	

*: $p<0.05$ ($_{CLS}R^2$ に対する相関、ピアソンの積率相関係数検定)

$_{CLS}R^2$ (Determination coefficient of Cardiac-Locomotor Synchronization) : 心拍リズムと運動リズム間における同期指標

$\dot{V}O_{2,W}$: 最高酸素摂取量の体重比

$_{AT}\dot{V}O_2/W$: 嫌気性代謝閾値時の酸素摂取量の体重比

$\angle \dot{V}O_2/\angle LOAD$: 負荷に対する酸素摂取量の増加比率

SV_{est} (Estimated stroke volume) : 運動中の推定一回拍出量

$_{AT}CI_{est}$ (Estimated cardiac index) : 嫌気性代謝閾値時の推定心係数

rMSSD : 隣接したR-R間隔の差の二乗平均の二乗根

nHF (Normalized high frequency power) : 正規化された高域周波数帯のパワー

CVEI (Calf venous ejection index) : 運動によって生じる静脈還流量の程度

課題 3：若年健常者と虚血性心疾患患者における CLS の発生度合いの比較

表 4 に若年健常者と虚血性心疾患患者の CLS の発生度合い ($_{CLS}R^2$) と対象者特性の比較を示した。若年健常者と虚血性心疾患患者では、年齢、 $_{CLS}R^2$ 、 $\dot{V}O_2/W$ 、 $_{AT}CI_{est}$ 、rMSSD が有意に異なっていた (それぞれ $p<0.05$)。若年健常者と虚血性心疾患患者における CLS の発生度合いを図 4 に示した。若年健常者の R-R 間隔とステップ間隔の関連図は、バラバラに散布しており決定係数も低値であるが、虚血性心疾患患者の関連図はステップ間隔の増減に伴い R-R 間隔も増減するという関連性が認められ、決定係数も高値を示している。これは、若年健常者よりも虚血性心疾患患者において CLS の発生度合いが高いことを表している。

表4 若年健常者と虚血性心疾患患者の対象者特性の比較

	若年健常者	虚血性心疾患患者	有意性
人数 (名)	16	7	
性別 (男/女)	9/7	7/0	
年齢 (歳)	23 (4)	69 (22)	*
身長 (cm)	162.3 (12.4)	170.0 (7.5)	
体重 (kg)	54.5 (9.7)	62.7 (13.3)	
Body mass index (kg/m ²)	21.0 (2.4)	21.4 (3.2)	
通常歩行速度 (km/h)	4.2 (0.4)	4.6 (0.1)	
clsR ²	0.33 (0.27)	0.68 (0.20)	*
arVO ₂ /W (ml/kg/min)	16.4 (4.3)	11.5 (1.7)	*
SV _{est} (ml/beats)	71.8 (37.0)	68.5 (26.2)	
arCI _{est} (l/min/m ²)	5.4 (2.7)	3.5 (1.4)	*
rMSSD	40.4 (39.7)	28.4 (13.4)	*
nHF (%)	3.1 (3.5)	1.7 (0.7)	
CVEI (%)	27.5 (13.1)	32.4 (20.4)	

中央値 (四分位範囲)

*: p<0.05 (若年健常者と虚血性心疾患患者の比較、Mann-WhitneyのU検定)

clsR² (Determination coefficient of Cardiac-Loomotor Synchronization) : 心拍リズムと運動リズム間における同期指標

arVO₂/W : 嫌気性代謝閾値時の酸素摂取量の体重比

SV_{est} (Estimated stroke volume) : 運動中の推定一回拍出量

arCI_{est} (Estimated cardiac index) : 嫌気性代謝閾値時の推定心係数

rMSSD : 隣接したR-R間隔の差の二乗平均の二乗根

nHF (Normalized high frequency power) : 正規化された高域周波数帯のパワー

CVEI (Calf venous ejection index) : 運動によって生じる静脈還流量の程度

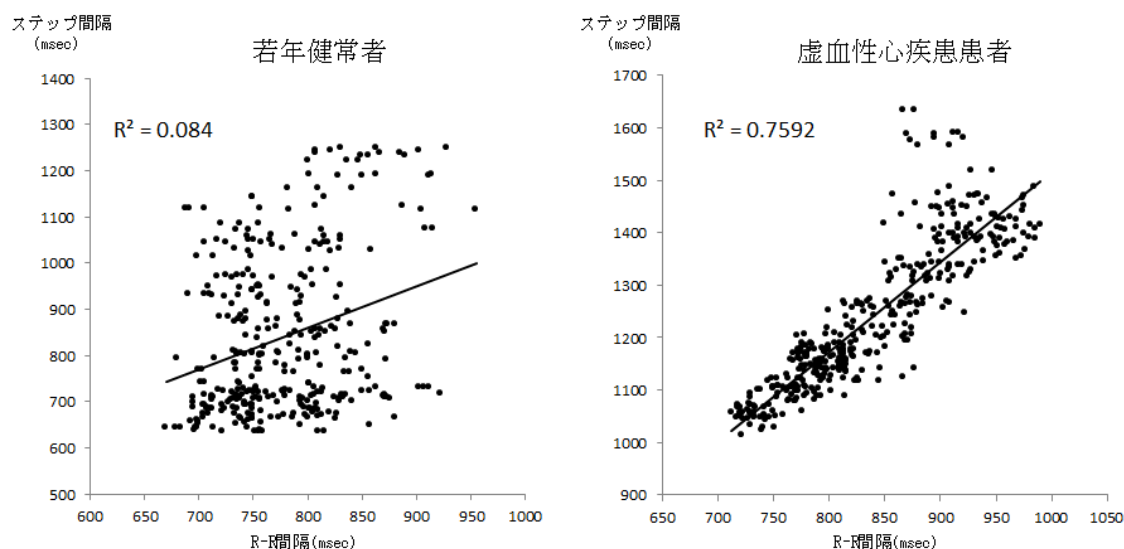


図4 若年健常者と虚血性心疾患患者の代表者の心拍-運動リズム間の同期指標

若年健常者(左)と虚血性心疾患患者(右)のR-R間隔とステップ間隔の関連図を示した。若年健常者の関連図は、バラバラに散布しており決定係数(R^2)も低値であるが、虚血性心疾患患者の関連図はステップ間隔の増減に伴いR-R間隔も増減するという関連性が認められ、 R^2 も高値を示している。

課題 4：全対象者における CLS の発生度合いに影響を与える指標

$_{CLS}R^2$ を従属変数としたステップワイズ法による重回帰分析の結果、 $_{AT}CI_{est}$ ($\beta = -0.502$, $p < 0.05$) と $_{AT}\dot{V}O_2/W$ ($\beta = -0.394$, $p < 0.05$) が抽出された。モデル適合度は $n=23$, $R=0.803$, $R^2=0.645$, 調整済み $R^2=0.610$ であり良好であった。 $_{AT}CI_{est}$ と $_{AT}\dot{V}O_2/W$ の $_{CLS}R^2$ に対する関連図を図 5 に示した。全対象者における $_{CLS}R^2$ は $_{AT}CI_{est}$ と $_{AT}\dot{V}O_2/W$ に強い負の相関関係を認めた。このことから、心機能および運動耐容能の低下が CLS の発生度合いに関与していることが示唆される。

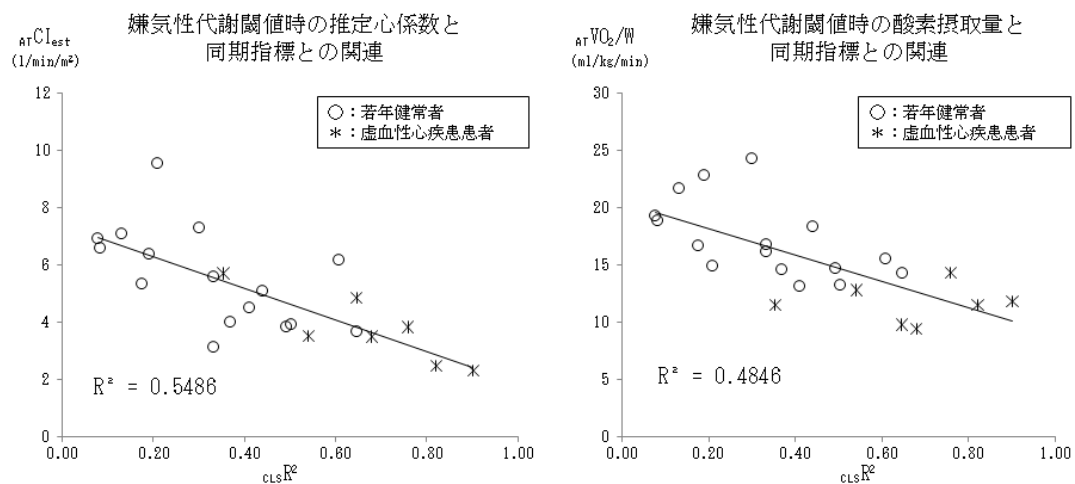


図5 心拍-運動リズム間の同期指標と嫌気性代謝閾値時の心係数、酸素摂取量の関連

心拍-運動リズム間の同期指標と嫌気性代謝閾値時の心係数と酸素摂取量の間には全対象者を通して強い関連性が示された。これらの結果から、心機能と運動耐容能が低下している対象者は、心拍-運動リズム間の同期の発生が起こりやすいことが示唆される。

$_{CLS}R^2$ (Determination coefficient of Cardiac-Locomotor Synchronization)：心拍リズムと運動リズム間における同期指標

$_{AT}CI_{est}$ (Estimated cardiac index)：嫌気性代謝閾値時の推定心係数

$_{AT}\dot{V}O_2/W$ ：嫌気性代謝閾値時の酸素摂取量の体重比

第4章 考察

結果の要約

本研究では、CLS の発生度合いに影響を与える可能性がある 3 つの因子（①対象者の運動時心機能、②洞結節への機械的刺激の強さ、③副交感神経の緊張度）と対象者の運動耐容能にそれぞれ関連する指標を設定し、各指標と CLS の発生度合いの関連性を調査した。その結果、若年健常者では CLS の発生度合いは運動耐容能と運動時心機能と関連した。虚血性心疾患患者では CLS の発生度合いは運動時心機能と関連した。更に全対象者において、CLS の発生度合いは運動耐容能と運動時心機能と関連した。以上のことから、CLS の発生度合いは対象者の運動時心機能と関連することが示唆された。

評価指標の妥当性

本研究の結果の信頼性を担保するため、本研究で設定した指標の妥当性について考察する。本研究では、 $_{CLS}R^2$ を CLS の発生度合いの指標として定義した。 $_{CLS}R^2$ は、時系列上で対応するステップ間隔と R-R 間隔の関連性の強さを示し、ステップ間隔の変動に対して心拍リズムがどのように変調されるかを beat-by-beat で解析した指標である (Novak et al., 2007)。この手法は、心拍変動解析の研究でよく用いられる Poincare plot の手法を用いている (Kleiger, Stein, & Bigger, 2005)。Poincare plot では n 番目の R-R 間隔と n+1 番目の R-R 間隔の関係性を散布図に表しており、R-R 間隔が直前の R-R 間隔に基づいて決定されるかを評価している。本研究では、R-R 間隔が直前のステップ間隔に基づいて決定されているかを評価していることとなり、CLS の発生度合いを反映する指標として妥当と考えられる。 $_{CLS}R^2$ は $0 \leq _{CLS}R^2 \leq 1$ の範囲で変動し、R-R 間隔が直前のステップ間隔に基づいている場合、すなわち CLS の発生度合いが高い場合には高値を示し、逆の場合には散布図が分散するため低値を示す。この指標は、必ずしも心拍リズムと運動リズムを近づける必要がないことから、対象者の努力感を伴わず、客観的な評価が可能と考えられる。

また、対象者の運動時心機能と関連する指標として SV_{est} 、 $_{AT}CI_{est}$ 、 $\dot{V}O_2/\angle LOAD$ を定義した。 SV_{est} は心肺運動負荷試験中の酸素摂取量と心拍数の変化率から推定式を用いて算出した (Whipp et al., 1996)。Whipp らは、健常者において留置カテーテルで測定した実際の SV と SV_{est} の関連性を検討し、高い相関関係を示していることを報告した ($r=0.80$)。そのため、若年健常者における SV_{est} は、運動時心機能の指標として妥当と考えられる。また、 $_{AT}CI_{est}$ は SV_{est} に $_{AT}HR$ を掛け、BSA で除して算出した AT 時の推定心係数である。心係数は心拍出量を BSA で除した値であり、対象者間での比較に用いることができる。また、若年健常者と虚血性心疾患患者は心肺運動負荷試験のプロトコルや中止基準が異なるため、 $\dot{V}O_{2peak}$ 時のデータは群間比較や全対象者をサンプルとした統計には用いることができない。そのため、運動時心機能の指標として AT 時の心係数を用いた。更に $\dot{V}O_2/\angle LOAD$ は、運

運動中の心拍出量の増加の程度と末梢の酸素需要の比を表しており、運動に対する心拍出量の増加率の指標となることが報告されている (Itoh et al., 1992)。 SV_{est} や $ATCI_{est}$ は健常者には応用可能な指標であるが、虚血性心疾患患者の心機能を反映するかは不明であるため、 $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta LOAD$ と同様の振る舞いをみせることを前提とすることで、 SV_{est} や $ATCI_{est}$ が虚血性心疾患患者においても運動時心機能を反映しているということを担保した。なお $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta LOAD$ は心肺運動負荷試験の負荷設定によって値が変化するため、異なったプロトコル間での比較は行わなかった。

更に、洞結節への機械的刺激の強さを示す指標として CVEI を定義した。運動時の洞結節への刺激は静脈還流量の増加によって起こる。CVEI は歩行開始時の下腿 $deoxyHb$ の減少率から算出される指標であり、歩行開始によって下腿筋組織から排除された静脈血液量の程度を反映している (Hosoi et al., 1999)。下腿から排除された静脈血は心臓へ戻り、洞結節を伸張させる。このことから CVEI が洞結節への機械的刺激の強さを表すと考えられる。

最後に、副交感神経の緊張度を示す指標として安静座位時の R-R 間隔から算出した rMSSD と nHF を定義した (Yasuma & Hayano, 2004)。rMSSD は時間領域での心拍変動性として設定した。nHF は、より正確に副交感神経の緊張度を反映できるよう、周波数解析によって呼吸のリズムを反映するとされている HF 帯のパワースペクトル密度を正規化したものとして設定した。安静時の心拍数の変動は主に呼吸リズムによって生成されている。呼吸は吸気に伴い、肺伸展受容器を発火させ、心臓への迷走神経刺激を遮断する。この結果、吸気には心拍数が増加する。更に呼気にはこの迷走神経刺激の遮断が解除され、通常の迷走神経刺激を受けた心拍数となる。そのため、この心拍数の変動は通常時の迷走神経刺激の強度を反映していることとなる。

以上のことから、本研究で設定した評価指標はいずれも CLS の発生度合いに影響を与える可能性がある 3 つの因子と関連しており、評価指標として妥当と考えられる。これらの評価指標を用いて本研究の結果の考察を行う。

正常メカニズムにおける CLS の発生度合いと関連する因子 (課題 1)

課題 1 の若年健常者において $_{CLS}R^2$ は CVEI、rMSSD、nHF と関連を認めず、 $\dot{V}O_{2,peak}/W$ 、 $\dot{V}O_{2,AT}/W$ 、 $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta LOAD$ 、 SV_{est} 、 $ATCI_{est}$ と有意な負の相関関係を認めた (表 2)。このことから、CLS の発生度合いは、対象者の運動耐容能と運動時心機能と関連し、洞結節への機械的刺激の強さや副交感神経の緊張度とは関連しないことが示唆された。また、 $_{CLS}R^2$ に対して SV_{est} が単独で最も強い影響を与えているという重回帰分析の結果から、運動耐容能の指標は運動時心機能によって左右されていることが推測できる。以上のことから、心臓に器質的疾患を持たない若年健常者における CLS の発生度合いには、運動時心機能が単独で関与していることが示唆された。このことは、正常メカニズムにおいて CLS の発生度合いは対象者の運動時心機能を反映して変化することを表している。

正常な心臓では、日々の習慣的な心負荷によって収縮能力が変化し、運動はしばしば代償的な心臓肥大を伴う (Atchley & Douglas, 2007; Varró & Baczkó, 2010)。このような生理的に肥大した心臓では、カリウムチャネルへの下方制御が起こり、洞結節のペースメーカー細胞の再分極時間が延長していることが報告されている (Volders et al., 1999)。CLS の発生機序に関与する MEF では、静脈還流量による洞結節への機械的刺激に対して細胞膜上の SAC が活性化し、カルシウムイオンとナトリウムイオンの細胞膜内への取り込みを促進することによって脱分極速度を増加させている (Maltsev & Lakatta, 2008; Quinn & Kohl, 2012)。しかし、心臓肥大を伴うような運動時心機能が向上している対象者では、前述したように再分極時間が延長しているため、脱分極速度の増加による心拍リズムの変動が相殺されたと考えられる。その結果、運動時心機能が高い対象者では、心臓肥大を伴わない通常の対象者と比較して CLS の発生度合いが低い値を示したと考えられる。

低心機能患者における CLS の発生度合いと関連する因子 (課題 2)

課題 2 の虚血性心疾患患者において $_{CLS}R^2$ は $\dot{V}O_2/\angle LOAD$ 、 SV_{est} 、 $ATCI_{est}$ と有意な負の相関関係を認めた (表 3)。しかし、 $\dot{V}O_{2,peak}/W$ 、 $\dot{V}O_{2,AT}/W$ 、 $CVEI$ 、 $rMSSD$ 、 nHF とは関連を認めなかった。このことから、虚血性心疾患患者における CLS の発生度合いは、対象者の運動時心機能と関連し、運動耐容能や洞結節への機械的刺激の強さ、副交感神経の緊張度とは関連しないことが示唆された。心疾患患者においては、しばしば運動時心機能と運動耐容能は関連性を示さないことが報告されている (Coats, 2001)。そのため、若年健常者において CLS の発生度合いと関連性を示した運動耐容能の指標が抽出されなかったと考えられる。以上のことから、若年健常者と同様に、虚血性心疾患患者の CLS の発生度合いには、運動時心機能が単独で関与していることが示唆された。このことは、正常メカニズムにおいて確認された CLS の発生度合いが強い対象者は運動時心機能が低下しているという関係性が、虚血性心疾患患者においても立証されたことを示唆する。

左室梗塞後のラットは SAC の活性化閾値が低下しており、心臓壁への機械的刺激が少量でも心拍リズムの変調が起こることが報告されている (Kamkin et al., 2000)。更に、心不全や高血圧ラットでは、心筋細胞内へのカルシウムイオンの病的な過負荷が起こることが報告されている (Friedrich, Wagner, Battle, Schürmann, & Martinac, 2012)。洞結節細胞を含む心筋細胞内のカルシウムイオンの増加は、静止膜電位を浅くさせ、脱分極閾値の低下と脱分極速度の増加を引き起こし、MEF による心拍リズムの変調作用の影響を強くすると考えられる。そのため、虚血性心疾患患者では心機能の低い対象者ほど、CLS の発生度合いが高い値を示したと考えられる。

低心機能患者における CLS の発生度合いの特性 (課題 3)

課題 3 では、低心機能による CLS の発生度合いの変化を特徴付けるため、虚血性心疾患

患者と若年健常者の $_{CLS}R^2$ を比較した。その結果、虚血性心疾患患者では $_{CLS}R^2$ が有意に高い値を示した。このことから低心機能の対象者では正常メカニズムと比較して CLS が発生しやすいことが示唆された。また、虚血性心疾患患者では $\dot{V}O_2/W$ 、 $_{AT}CI_{est}$ 、 $rMSSD$ が有意に低い値を示した（表 4）。 $\dot{V}O_2/W$ と $_{AT}CI_{est}$ は正常メカニズムにおける CLS の発生度合いと関連する指標であるため、 $_{CLS}R^2$ と同様に有意差として検出されたと考えられる。 $rMSSD$ は副交感神経の緊張度を示す指標であり、正常メカニズムでは CLS の発生度合いと関連を認めなかったが（表 2）、課題 3 では有意差を認めた（表 4）。若年健常者では、副交感神経の緊張度と関連する圧受容器反射感受性は、運動習慣に関係なく差がみられないことが報告されている（Kingwell, Cameron, Gillies, Jennings, & Dart, 1995; Monahan, Tanaka, Dinunno, & Seals, 2001）。そのため副交感神経の緊張度の指標は、運動時心機能の指標と比べて対象者間のばらつきが少なく、天井効果を有する指標であり、課題 1 において $_{CLS}R^2$ の独立変数として成立していなかったことが考えられる。しかし、課題 4 での全対象者における重回帰分析の結果、副交感神経緊張度を示す指標は抽出されなかった。このことから、副交感神経の緊張度が CLS の発生度合いに与える影響は、運動時心機能よりも小さいと考えられる。

理学療法評価指標としての CLS の発生度合い（課題 4）

課題 4 における全対象者の重回帰分析の結果から、CLS の発生度合いには運動時心機能と運動耐容能が関連していることが示された（図 5）。若年健常者における考察でも示したように、運動耐容能は複合的な指標であり、運動時心機能は運動耐容能の一端を担う。このことから、CLS の発生度合いに影響を与える可能性がある 3 つの因子（①対象者の運動時心機能、②洞結節への機械的刺激の強さ、③副交感神経の緊張度）のうち、対象者の運動時心機能が最も強く関連している因子であり、心機能が低い対象者では CLS が発生しやすく、心機能が高い対象者では CLS が発生しづらいことが明らかとなった。このことから CLS の発生度合いは、疾病による機能低下も含め、心機能を独立して反映できる理学療法評価指標として臨床へ応用できることが示唆された。

生体に対する CLS 発生の意義

歩行や走行などの周期的な運動中に CLS が発生している際には、活動筋への最大筋血流量の増加（Kyuichi Niizeki, 2005）、運動中の収縮期血圧および心臓後負荷の軽減（Kimura, Kameda, & Moritani, 2010; Palatini et al., 1989）、運動中の一回拍出量および心拍出量の増加（Dhindsa, Sugawara, & Tanaka, 2012）、冠動脈血流量の増加（O' Rourke & Avolio, 1992）、中大脳動脈血流速度の増加（Lyngeraa et al., 2013）が起こると推測されている。これらの反応は、運動中の心臓の機能を補助するという共通した生理学的意義をもつ。これらの報告と、心機能が低下している対象者ほど CLS が発生しやすいという本研究の結論

から、CLS は運動中の心機能を代償するための生体反応であることが推測できる。

研究の限界

本研究の限界はいくつかある。まず評価指標に推定値を用いたという点である。一回拍出量の指標とした SV_{est} とそこから算出した $ATCI_{est}$ は健常者においては応用可能な指標であるが、虚血性心疾患患者においては応用出来るかが不明である (Whipp et al., 1996)。これらの指標については、心機能を反映する他の指標 ($\dot{V}O_2/\angle LOAD$) と同様の振る舞いを持つということを前提とした。

また虚血性心疾患患者の対象者数が少ないという点があげられる。この点に関して、若年者と高齢者における CLS の発生度合いを比較した先行研究 (Novak et al., 2007) のデータから、サンプル数の検定を行い、CLS の発生度合いを比較するための最低限の対象者数を調査した。その結果、危険率 1%未満とした場合の対象者数は治療群 6 名、対照群 6 名であった。そのため、本研究における虚血性心疾患患者と若年健常男性における CLS の発生度合いの比較の結果は一定の信頼性を得ていると考えられる。

最後に服薬の件が挙げられる。本研究の対象となった虚血性心疾患患者は全員 β 遮断剤を服薬していた。 β 遮断剤は、安静時および運動時の心拍数を減少させる作用をもつが、心拍数の増加率に対しては影響しないことが報告されている (Hirsh et al., 2012)。CLS の発生度合いは、ステップ数の増加率と心拍数の増加率に対して算出されるため、本研究における CLS の発生度合いに関しては β 遮断剤の影響は少ないと考えられる。

今後の発展

本研究では、CLS の発生度合いが運動時心機能を反映する理学療法評価指標として妥当かどうか検証し、疾病による心機能障害の程度を反映できる指標として臨床へ応用できる可能性を示した。今後、理学療法評価指標として CLS の発生度合いを確立させるためには、対象者数を増加させることや、信頼性を検証すること、更に介入前後での心機能変化を反映できるかを検証していく必要がある。

結論

正常メカニズムにおいて CLS の発生度合いは対象者の運動時心機能を反映した。更に、CLS の発生度合いは疾病による心機能障害の程度を反映した。以上のことから、CLS の発生度合いは、対象者の運動時心機能を表す理学療法評価指標として臨床へ応用できることが示唆された。

引用文献

- Arai, A., Kodama, I., & Toyama, J. (1996). Roles of Cl^- channels and Ca^{2+} mobilization in stretch-induced increase of SA node pacemaker activity. *The American journal of physiology*, 270(5 Pt 2), H1726-35.
- Atchley, A. E., & Douglas, P. S. (2007). Left ventricular hypertrophy in athletes: morphologic features and clinical correlates. *Cardiology clinics*, 25(3), 371-82, v.
- Bainbridge, F. A. (1915). The influence of venous filling upon the rate of the heart. *The Journal of physiology*, 50(2), 65-84.
- Bers, D. M. (2008). Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annual review of physiology*, 70, 23-49.
- Blain, G., Meste, O., Blain, A., & Berman, S. (2009). Time-frequency analysis of heart rate variability reveals cardiocomotor coupling during dynamic cycling exercise in humans. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 296(5), H1651-9.
- BLINKS, J. R. (1956). Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart. *The American journal of physiology*, 186(2), 299-303.
- Brooks, C. M., Lu, H. H., Lange, G., Mangi, R., Shaw, R. B., & Geoly, K. (1966). Effects of localized stretch of the sinoatrial node region of the dog heart. *The American journal of physiology*, 211(5), 1197-202.
- Coats, A. J. S. (2001). HEART FAILURE: What causes the symptoms of heart failure? *Heart*, 86(5), 574-578.
- Cooper, P. J., Lei, M., Cheng, L. X., & Kohl, P. (2000). Selected contribution: axial stretch increases spontaneous pacemaker activity in rabbit isolated sinoatrial node cells. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 89(5), 2099-104.

- Deck, K. (1964). Dehnungseffekte am spontanschlagenden, isolierten Sinusknoten. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 280, 120-130.
- Dhindsa, M., Sugawara, J., & Tanaka, H. (2012). Hemodynamic impacts of entrainment of heart rate and stride rate. *Artery Research*, 6(3), 136-140.
- El-Omar, M., Kardos, A., & Casadei, B. (2001). Mechanisms of respiratory sinus arrhythmia in patients with mild heart failure. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 280(1), H125-31.
- Friedrich, O., Wagner, S., Battle, A. R., Schürmann, S., & Martinac, B. (2012). Mechano-regulation of the beating heart at the cellular level--mechanosensitive channels in normal and diseased heart. *Progress in biophysics and molecular biology*, 110(2-3), 226-38.
- Fujimoto, S., Watanabe, T., Sakamoto, A., Yukawa, K., & Morimoto, K. (1968). [Studies on the physical surface area of Japanese. 18. Calculation formulas in three stages over all ages]. *Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal of hygiene*, 23(5), 443-50.
- Guzzetti, S., Cogliati, C., Turiel, M., Crema, C., Lombardi, F., & Malliani, A. (1995). Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *European heart journal*, 16(8), 1100-7.
- Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, M., Ohte, N., Fujinami, T., Yokoyama, K., ... Takata, K. (1990). Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation*, 81(4), 1217-1224.
- Hirsh, B. J., Mignatti, A., Garan, A. R., Uriel, N., Colombo, P., Sims, D. B., & Jorde, U. P. (2012). Effect of β -blocker cessation on chronotropic incompetence and exercise tolerance in patients with advanced heart failure. *Circulation. Heart failure*, 5(5), 560-5.
- Hosoi, Y., Yasuhara, H., Shigematsu, H., Komiyama, T., Onozuka, A., & Muto, T. (1999). Influence of popliteal vein thrombosis on subsequent ambulatory venous function measured by near-infrared spectroscopy. *American journal of surgery*, 177(2), 111-6.

- Itoh, H., Nakamura, M., Ikeda, C., Yanagisawa, E., Hatogai, F., Iwadare, M., & Taniguchi, K. (1992). Changes in oxygen uptake-work rate relationship as a compensatory mechanism in patients with heart failure. *Japanese circulation journal*, 56(5), 504-8.
- Kamkin, A., Kiseleva, I., Wagner, K. D., Leiterer, K. P., Theres, H., Scholz, H., ... Lab, M. J. (2000). Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 32(3), 465-77.
- Kawahara, K., Yoshioka, T., Yamauchi, Y., & Niizeki, K. (1993). Heart beat fluctuation during fictive locomotion in decerebrate cats: locomotor-cardiac coupling of central origin. *Neuroscience letters*, 150(2), 200-2.
- Kimura, T., Kameda, N., & Moritani, T. (2010). Impact of phase difference between cardiac systole and skeletal muscle contraction on hemodynamic response during electrically-induced muscle contractions. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 20(4), 572-9.
- Kingwell, B. A., Cameron, J. D., Gillies, K. J., Jennings, G. L., & Dart, A. M. (1995). Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *The American journal of physiology*, 268(1 Pt 2), H411-8.
- Kirby, R. L., Gupta, S. K., Carr, S. E., & MacLeod, D. A. (1991). Cardiac-locomotor coupling while finger tapping: Part II. A cross-over control study. *Perceptual and motor skills*, 73(3 Pt 1), 831-4.
- Kirby, R. L., Nugent, S. T., Marlow, R. W., MacLeod, D. A., & Marble, A. E. (1989). Coupling of cardiac and locomotor rhythms. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 66(1), 323-9.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., & Bigger, J. T. (2005). Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 10(1), 88-101.

- Lyngeraa, T. S., Pedersen, L. M., Mantoni, T., Belhage, B., Rasmussen, L. S., van Lieshout, J. J., & Pott, F. C. (2013). Middle cerebral artery blood velocity during running. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 23(1), e32-7.
- Maltsev, V. a., & Lakatta, E. G. (2008). Dynamic interactions of an intracellular Ca²⁺ clock and membrane ion channel clock underlie robust initiation and regulation of cardiac pacemaker function. *Cardiovascular research*, 77(2), 274-84.
- Monahan, K. D., Tanaka, H., Dinunno, F. a., & Seals, D. R. (2001). Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovagal baroreflex sensitivity. *Circulation*, 104(14), 1627-32.
- Niizeki, K., Kawahara, K., & Miyamoto, Y. (1993). Interaction among cardiac, respiratory, and locomotor rhythms during cardiocomotor synchronization. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 75(4), 1815-21.
- Niizeki, K., & Miyamoto, Y. (1998). Cardiocomotor interactions during dynamic handgrip and knee extension exercises. Phase-locked synchronization and its physiological implications. *Advances in experimental medicine and biology*, 450, 199-206.
- Niizeki, Kyuichi. (2005). Intramuscular pressure-induced inhibition of cardiac contraction: implications for cardiac-locomotor synchronization. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 288(3), R645-50.
- Niizeki, Kyuichi, & Saitoh, T. (2012). Incoherent oscillations of respiratory sinus arrhythmia during acute mental stress in humans. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 302(1), H359-67.
- Nomura, K., Takei, Y., & Yanagida, Y. (2003a). Comparison of cardio-locomotor synchronization during running and cycling. *European journal of applied physiology*, 89(3-4), 221-9.
- Nomura, K., Takei, Y., & Yanagida, Y. (2003b). Comparison of cardio-locomotor synchronization during running and cycling. *European journal of applied physiology*, 89(3-4), 221-9.

- Novak, V., Hu, K., Vyas, M., & Lipsitz, L. A. (2007). Cardiolocomotor coupling in young and elderly people. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 62(1), 86-92.
- O' Rourke, M., & Avolio, A. (1992). Improved cardiovascular performance with optimal entrainment between heart rate and step rate during running in humans. *Coronary Artery Disease*, 1(3), 863-869.
- Palatini, P., Mos, L., Mormino, P., Di Marco, A., Munari, L., Fazio, G., ... Dal Palu, C. (1989). Blood pressure changes during running in humans: the "beat" phenomenon. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 67(1), 52-9.
- Quinn, T. A., & Kohl, P. (2012). Mechano-sensitivity of cardiac pacemaker function: pathophysiological relevance, experimental implications, and conceptual integration with other mechanisms of rhythmicity. *Progress in biophysics and molecular biology*, 110(2-3), 257-68.
- Schäfer, C., Rosenblum, M. G., Kurths, J., & Abel, H. H. (1998). Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature*, 392(6673), 239-40.
- Simmons, A. D., Carrier, D. R., Farmer, C. G., & Gregersen, C. S. (1997). Lack of locomotor-cardiac coupling in trotting dogs. *The American journal of physiology*, 273(4 Pt 2), R1352-60.
- Varró, A., & Baczkó, I. (2010). Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 460(1), 31-40.
- Volders, P. G., Sipido, K. R., Vos, M. a., Späthjens, R. L., Leunissen, J. D., Carmeliet, E., & Wellens, H. J. (1999). Downregulation of delayed rectifier K(+) currents in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes. *Circulation*, 100(24), 2455-61.
- Whipp, B. J., Higgenbotham, M. B., & Cobb, F. C. (1996). Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 81(6), 2674-9.

- Wilson, S. J., & Bolter, C. P. (2002). Do cardiac neurons play a role in the intrinsic control of heart rate in the rat? *Experimental physiology*, 87(6), 675-82.
- Yasuma, F., & Hayano, J.-I. (2004). Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*, 125(2), 683-90.
- 森明子, 国安勝司, 藤田大介, & 渡邊進. (2008). 足関節底背屈運動が腓腹筋の血行動態に及ぼす影響について. 川崎医療福祉学会誌, 18(1), 163-167.
- 池上晴夫. (1994). 走行時の着地のタイミングと循環応答. 日本運動生理学雑誌, 1(1), 10-19.
- 竹内 真太, & 西田 裕介. (2009). 心拍-運動リズム間における同期現象の理学療法への応用. 理学療法科学, 24(5), 777-784.
- 渡辺敏. (2013). 循環器疾患合併例の評価と治療戦略. 理学療法学, 40(4), 289-291.
- 日本臨床スポーツ医学会, 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本胸部外科学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓病学会, … 日本理学療法士協会. (2012). 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012 年改訂版). In 循環器病の診断と治療に関するガイドライン.
- 野村国彦, 武井義明, & 柳田泰義. (2002). ランダム呼吸が心拍-運動リズム間の位相同期に及ぼす影響. 生体・生理工学シンポジウム論文集, 17, 381-384.